



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Suporte com ECMO na ARDS – Revisão Sistemática**

Andreia Cristina Gaspar Carnevale

---

**JUNHO'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Suporte com ECMO na ARDS – Revisão Sistemática**

Andreia Cristina Gaspar Carnevale

**Orientado por:**

Prof. Dr.<sup>a</sup> Susana Mendes Fernandes

---

**JUNHO'2019**

## Resumo

A ARDS é uma síndrome heterogênea associada a uma lesão pulmonar inflamatória com disrupção da membrana alvéolo-capilar, edema intra-alveolar e disfunção pulmonar. Não existe terapêutica específica capaz de modular a doença, sendo efetuado apenas suporte ventilatório com ventilação mecânica que, além de estar dependente da presença de alvéolos funcionantes para as trocas gasosas, pode causar *Ventilator-Induced Lung Injury* (VILI) ou não ser suficiente para estabilizar o doente. Em doentes com ARDS grave o posicionamento em decúbito ventral, assim como a curarização, estão associados a maior sobrevida. Em situações de hipoxémia refratária pode-se considerar a terapia ECMO, capaz de realizar trocas gasosas de forma independente da ventilação pulmonar. Esta técnica foi aplicada massivamente durante a epidemia de H1N1 em 2009 com resultados variáveis. Continua a ser discutível o seu impacto na mortalidade a curto e longo prazo dos doentes com ARDS. Foi objetivo deste trabalho efetuar uma revisão da literatura sobre o impacto do suporte com ECMO em doentes com ARDS, quer no que respeita a mortalidade a curto prazo quer a longo prazo. Para este efeito foi realizada uma pesquisa na Pubmed com as palavras “ECMO”, “mortality”, “ARDS”, “long-term outcomes”. São apresentados em forma de revisão os artigos selecionados. Em relação à mortalidade a curto prazo existem apenas dois estudos randomizados, CESAR e EOLIA, com resultados antagónicos em relação ao impacto na mortalidade, embora a diferença de resultados possa resultar da inclusão de doentes em diferentes estadios de doença. Por outro lado, dados de múltiplos estudos prospetivos sugerem de forma consistente mortalidades menores nos doentes sob suporte com ECMO quando comparados com doentes não submetidos a esta técnica. Adicionalmente, estudos sobre os resultados a longo prazo após suporte com ECMO (mortalidade, qualidade de vida, disfunção cognitiva) sugerem que, apesar de na maioria dos casos os doentes tratados com ECMO se apresentarem com doença mais grave aquando da sua implementação, a longo prazo a mortalidade e sequelas respiratórias são semelhantes às presentes quando não se recorre ao suporte ECMO. Apesar dos resultados sugerirem benefício na instituição de ECMO, existe ainda a necessidade de se definir em que grupo de doentes e qual a altura ideal para a sua introdução.

**Palavras-chaves:** ECMO, ARDS, mortalidade, efeito a longo prazo

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Abstract**

ARDS is a heterogeneous syndrome associated characterized by inflammatory pulmonary lesion with disruption of the alveolar-capillary membrane, intra-alveolar edema and pulmonary dysfunction. There is no specific treatment, which is mainly based in organ support with invasive mechanical ventilation, prone positioning or muscle relaxing. The success of mechanical ventilation depends on the presence of functioning alveoli to keep the gas exchange, but may cause *Ventilator-Induced Lung Injury* (VILI) or may not be enough to guarantee gas exchange the patient. In these situations, we may also consider ECMO therapy, capable of promoting gas exchange independently of pulmonary ventilation. Despite the enthusiasm with its application during the H1N1 epidemic in 2009 with most demonstrating a decreased mortality in patients transferred to specialized centers, there is still no consensus about its usage, which patients might benefit or its real impact on mortality. We aimed to identify the impact on mortality and long-term outcomes of ECMO support. For this we performed a literature review, identifying in the Pubmed relevant clinical studies with the key words “ECMO”, “ARDS”, “mortality”, “long-term outcome”. Regarding mortality, only two randomized studies were identified: the CESAR and EOLIA trials that featured opposite results but included patients in different moments of the disease course. Additionally, prospective and retrospective studies report a lower mortality of patients submitted to ECMO when compared to non-ECMO. As secondary outcome we wanted to address long term mortality as well as cognitive dysfunction and quality of life, for which ECMO support was associated with lower long term mortality and chronic respiratory disease comparing with similar patients not treated with ECMO. Overall, despite its association with lower mortality in prospective studies, randomized studies did not confirm a clear superiority of ECMO. Therefore, there is still a need for further research on which patients and what time there is benefit in ECMO support during severe ARDS.

**Keywords:** ECMO, ARDS, mortality, long term outcomes

## Índice

Introdução .....	6
Definição e estratégia de suporte recomendada no contexto de ARDS .....	6
Ventilação mecânica na ARDS .....	7
Suporte com ECMO na ARDS.....	10
Objetivos .....	12
Métodos.....	12
Resultados – Revisão da Literatura.....	13
Impacto do suporte com ECMO na mortalidade a curto prazo .....	13
Impacto do suporte com ECMO a longo prazo .....	18
Discussão.....	21
Conclusão .....	23
Bibliografia .....	24

## Introdução

A ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) consiste numa síndrome heterogênea que se manifesta com disfunção pulmonar de início súbito. Embora não exista terapêutica específica moduladora, a terapêutica de suporte, nomeadamente ventilatória, assim como outras, são fundamentais para reduzir a mortalidade global desta entidade que continua elevada. Contudo, estas mesmas estratégias, no contexto de hipoxémia, hipercápnia e acidose refratárias, podem não ser suficientes para estabilizar a situação clínica. Neste contexto pode-se considerar a implementação da terapia ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*), uma estratégia invasiva mas capaz de fornecer um apoio cardiopulmonar que a ventilação mecânica e os outros métodos aplicados na ARDS não conseguem. Com o aparecimento da epidemia de H1N1 em 2009 e de novos estudos clínicos focados na terapia ECMO no contexto da ARDS, aliados a uma evolução do equipamento ao longo das décadas, ressurgiu um novo interesse por esta forma de suporte. Apesar disso, permanecem ainda várias dúvidas sobre os potenciais efeitos benéficos da mesma, o impacto que poderá ter na evolução da ARDS e quais as recomendações para se iniciar e manter a terapia ECMO.

## Definição e estratégia de suporte recomendada no contexto de ARDS

A definição mais recente para a ARDS surgiu em 2012 após se ter reunido um painel de peritos pela *European Society of Intensive Care Medicine* e se ter elaborado a definição de Berlim que veio substituir a estabelecida em 1994 pela American-European Consensus Conference (AECC).<sup>(1,2,3)</sup> Os novos critérios baseiam-se no grau de hipoxémia, mais especificamente na razão entre a pressão arterial de oxigénio ( $\text{PaO}_2$ ) e a fração inspirada de oxigénio ( $\text{FiO}_2$ ), para definir três categorias: ARDS ligeira ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 e 300 mmHg), moderada (entre 100 e 200 mmHg) e grave (abaixo de 100 mmHg). Foram ainda incluídas outras características importantes no conceito de ARDS, nomeadamente a manutenção de um valor de PEEP (*positive end-expiratory pressure*) superior ou igual a 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$  (pois estes influenciam os valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) durante a instituição de ventilação mecânica ou CPAP, a necessidade da síndrome surgir no espaço de 7 dias após um insulto conhecido (que seja um fator de risco para ARDS) ou aparecimento ou agravamento de sintomas respiratórios nesse mesmo intervalo de tempo e a presença de opacidades bilaterais pulmonares (visíveis

por métodos imagiológicos e que não sejam totalmente explicadas como condensações, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos). Foi ainda reconhecido que podem coexistir causas cardíacas e não cardíacas para o edema pulmonar presente na ARDS, pelo que a presença de edema hidrostático não exclui o seu diagnóstico (desde que haja uma disfunção respiratória que não seja totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga de fluídos).

Em termos fisiopatológicos, na ARDS ocorre uma lesão pulmonar inflamatória aguda (com origem pulmonar ou sistémica), com dano alveolar difuso e consequente aumento da permeabilidade dos vasos pulmonares por disrupção da membrana alvéolo-capilar e perda de canais iónicos epiteliais. <sup>(2,4)</sup> Tal leva a um preenchimento alveolar com edema rico em proteínas (um edema de causa não hidrostática) e à consequente perda de tecido pulmonar eficazmente ventilado. Pode ocorrer ainda perda da produção de surfactante (pela lesão do epitélio alveolar) e hemorragia alveolar. <sup>(4)</sup> Estas regiões que não são devidamente ventiladas devido à presença de edema alveolar formam zonas de *shunt* intrapulmonar onde ocorre um desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, resultando em alterações a nível das trocas gasosas e consequente hipoxémia. <sup>(2, 4, 5)</sup> Por outro lado, surgem ainda lesões a nível da vasculatura alveolar pela coexistência de alterações no tónus vasomotor, gerando hipertensão pulmonar (associada a trombose pulmonar microvascular difusa e à vasoconstrição provocada pela hipoxémia e hipercápnia que surge principalmente nas áreas pulmonares não ventiladas como tentativa de diminuir o desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão alveolares locais). <sup>(4,</sup> <sup>5)</sup> Pode estar presente ainda um aumento do espaço morto fisiológico (provavelmente causado pela oclusão da microvasculatura pulmonar) e diminuição da *compliance* pulmonar. <sup>(2, 5)</sup>

### **Ventilação mecânica na ARDS**

Presentemente, tal como é recomendado em disfunções respiratórias por qualquer causa com necessidade de controlo da ventilação, a terapia *standard* para a ARDS assenta na ventilação mecânica. O objetivo principal consiste em se proporcionar uma ventilação alveolar suficiente para ultrapassar o *shunt* intrapulmonar que se desenvolve nesta síndrome. Contudo, por este mesmo motivo a ventilação mecânica

apresenta as suas limitações, pois está dependente da presença de alvéolos funcionantes para as trocas gasosas, sendo que o volume de pulmão funcionante está bastante diminuído nesse sentido. <sup>(6)</sup> Existem diversas estratégias que podem ser implementadas para regular os parâmetros da ventilação mecânica de forma a se tentar maximizar o volume de pulmão ventilado e, conseqüentemente, a oxigenação; contudo, esta forma de ventilação invasiva tanto pode proporcionar ao pulmão a capacidade de recuperar a sua função como pode também contribuir para a sua lesão na forma de *Ventilator-Induced Lung Injury* (VILI). <sup>(7)</sup> Este tipo de lesão consiste na associação dos danos causados pela sobredistensão alveolar cíclica (ocorrendo barotrauma pelas elevadas pressões presentes nas vias aéreas e volutrauma associado a um elevado volume corrente) e o colapso e reabertura cíclicas dos alvéolos (causando atelectrauma). <sup>(8)</sup> Além disso, a ventilação mecânica pode estar associada a um agravamento da resposta inflamatória, tanto a nível pulmonar como de forma sistêmica, com falência multiorgânica (o chamado biotrauma). <sup>(5, 8)</sup> A dificuldade em se manter uma oxigenação adequada apenas com a ventilação mecânica pode ainda levar à necessidade de se recorrer a valores elevados de FiO<sub>2</sub> que, por sua vez, estão associados a uma maior toxicidade. <sup>(9, 10)</sup> Apesar dos riscos de agravamento da lesão pulmonar associados à ventilação mecânica, o aprofundar do nosso conhecimento sobre as causas desse dano levou ao desenvolvimento do conceito de ventilação protetora, uma estratégia ventilatória que procura minimizar os danos infligidos ao mesmo tempo que maximiza a ventilação e a oxigenação e se diminui a mortalidade. <sup>(11, 12)</sup> Diversos estudos (como o realizado pela ARDS Network) permitiram-nos concluir que a implementação de um menor volume corrente (com valores de 4-8 ml/kg de peso ideal) conduzia a uma menor mortalidade, permitindo uma ventilação de baixo volume (e conseqüente menor volutrauma). <sup>(13)</sup> Outros sugeriram que uma pressão inspiratória máxima abaixo de 30 cm H<sub>2</sub>O também traria benefícios (favorecendo uma ventilação de baixas pressões, com menor barotrauma). <sup>(14)</sup> Em situações de ARDS moderado a grave pode-se ainda implementar um valor de PEEP mais elevado (o que ajuda no recrutamento alveolar ao manter uma pressão alveolar positiva no fim da expiração, evitando a oclusão alveolar e a atelectasia cíclica e prevenindo o atelectrauma enquanto melhora a oxigenação, apesar de existir o risco de sobredistensão alveolar, aumento do *shunt* intrapulmonar, do espaço morto e da resistência vascular e *cor pulmonale*). <sup>(14, 15, 16)</sup>



As terapias de ventilação protetora aplicadas durante a ventilação mecânica podem não ser suficientes por si só, principalmente em relação ao controle da oxigenação, com o aparecimento de hipoxemia refratária [apesar de não haver nenhuma definição estabelecida, na maioria das situações é descrita como a presença de uma pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) abaixo de 60 mmHg, um  $\text{FiO}_2$  implementado de 0,8 a 1 e um PEEP acima de 10-20 cmH<sub>2</sub>O durante mais de 12 a 24 horas].<sup>(17)</sup> Outro indicador de gravidade que pode ser útil na estratificação da doença é o score de Murray (sendo que numa situação com um score de Murray igual ou superior a 3 se pode considerar adicionar alguma terapia adjuvante). Nessas situações recorre-se às terapias de resgate, normalmente implementados de forma temporária como apoio à ventilação mecânica no contexto de hipoxemia refratária.<sup>(17)</sup> Uma das técnicas a que se pode recorrer é o posicionamento em decúbito ventral do doente por promover uma homogeneização da ventilação no pulmão (o que diminui os danos nas regiões ventiladas que podem estar submetidas a uma sobredistensão, mesmo com a implementação de uma ventilação protetora) e diminui o colapso dos segmentos dorsais do pulmão (permite que o efeito da gravidade atue no pulmão de forma diferente, facilitando o recrutamento de outras áreas do pulmão).<sup>(18, 19, 20, 21)</sup> Outra medida a que se pode recorrer é o bloqueio neuromuscular, que procura facilitar a sincronia entre a respiração do doente e a controlada pela ventilação mecânica através do bloqueio transitório dos músculos respiratórios (evitando o efeito da expiração ativa do doente na diminuição da pressão nas vias aéreas e consequente perda de recrutamento alveolar e promovendo um maior controle da frequência respiratória).<sup>(18)</sup> Enquanto que estas terapias demonstraram até à data ter algum benefício em situações mais graves de ARDS, outras terapias têm sido contestadas após a realização de estudos randomizados, não sendo recomendado o seu uso como rotina, apesar de poderem eventualmente ser usadas temporariamente para aumentar a oxigenação. Tais terapêuticas incluem a administração de óxido nítrico inalado, a ventilação oscilatória de alta frequência (conforme discutido nos estudos OSCAR, que não evidenciou diferenças na mortalidade, e OSCILLATE, que demonstrou uma maior mortalidade associada às elevadas pressões nas vias aéreas) e as manobras de recrutamento (conforme conclui o estudo ART, que demonstrou um aumento significativo da mortalidade a 28 dias e 6 meses, além de menos dias livres de ventilador e maior risco de barotrauma).<sup>(17, 22, 23, 24)</sup> É neste grupo de terapêuticas de resgate que se inclui ainda o suporte com ECMO,

atualmente recomendada para os casos mais graves de ARDS com hipoxémia ou hipercápnia refratárias, não responsivos à terapia conservadora otimizada ou à implementação das restantes medidas de resgate. Normalmente não é implementada mais cedo por ser das terapias mais invasivas de entre as disponíveis, pelos possíveis riscos associados em termos de complicações, pelos custos e pela ausência de critérios definidos para a iniciação da mesma, pelo que a sua aplicação ainda fica em grande parte ao critério da equipa assistente. <sup>(25)</sup>

### **Suporte com ECMO na ARDS**

A terapia ECMO consiste na utilização de equipamento capaz de fornecer suporte total ou parcial ao doente, tanto no contexto de falência cardíaca como respiratória. No caso específico do suporte respiratório, esta tecnologia consegue essencialmente substituir as trocas gasosas que ocorrem fisiologicamente a nível do pulmão, recorrendo para tal a uma membrana artificial que permite a remoção de dióxido de carbono do sangue proveniente do doente e o fornecimento de oxigénio, garantindo o controlo da oxigenação. Esta membrana artificial (ou membrana oxigenadora) é colocada em contacto, de um dos lados, com o sangue removido do doente, que por sua vez é posto em movimento dentro de tubos com recurso a uma bomba de sangue (capaz de regular o fluxo sanguíneo para controlar a entrega e a remoção de gases), e do outro contacta com o gás usado para fornecer oxigénio e remover dióxido de carbono (*sweep gas*). Este gás normalmente é mantido num fluxo igual ao do sangue (se for aumentado remove mais dióxido de carbono, sem afetar a oxigenação) e é composto apenas por oxigénio ou uma mistura de 95% O<sub>2</sub> e 5% CO<sub>2</sub> ou outra composição (pode ser alterada conforme se ajusta o *blender*, uma parte do equipamento que permite misturar ar ambiente com oxigénio para fornecer ao oxigenador). <sup>(26, 27)</sup> A capacidade de executar as trocas gasosas a nível da membrana artificial depende ainda do fluxo do sangue removido do corpo [podendo este ser aumentado, sendo o *rated flow* o fluxo de sangue necessário para o sangue venoso (a uma saturação de oxigénio (SatO<sub>2</sub>) de 75% e hemoglobina de 12 mg/dL) ficar saturado a 95% após a passagem pela membrana], da sua capacidade de oxigenação máxima (referindo-se à quantidade de oxigénio entregue por minuto com um fluxo correspondente ao *rated flow*) e ainda da área da superfície da membrana artificial e de

misturas de sangue que ocorram antes deste chegar à membrana. <sup>(26)</sup> Além das características da máquina, o seu funcionamento depende ainda do acesso sanguíneo estabelecido, sendo que tal vai depender do caso clínico e do tipo de suporte que se pretende. No caso da ARDS, ao se dar prioridade ao suporte respiratório utiliza-se essencialmente a modalidade veno-venosa. <sup>(19, 26, 28)</sup> Este drena sangue da veia cava (via femoral ou veia jugular interna), regressando posteriormente pelas mesmas vias. <sup>(5)</sup>

Esta terapia em particular é útil na ARDS como forma de suporte respiratório pelo seu mecanismo de ação capaz de substituir completamente a função pulmonar, não estando dependente das trocas gasosas que ocorrem ou não no pulmão lesado para garantir a oxigenação do organismo. A hipoxémia presente na ARDS assenta principalmente no *shunt* intrapulmonar causado pela lesão inflamatória e edema alveolar, o que faz com que o sangue arterial em circulação pelo organismo seja o resultado da mistura entre o sangue oxigenado nos locais ventilados do pulmão e o sangue venoso que não participa nessa troca gasosa nas regiões não ventiladas. Nesse contexto, a implementação de ECMO procura aumentar o conteúdo de oxigénio do sangue venoso que passa pela membrana oxigenadora, o que por sua vez contribui para o aumento da oxigenação do sangue arterial (isto no mecanismo VV-ECMO, podendo-se oxigenar diretamente o sangue arterial através de VA-ECMO), substituindo a função pulmonar alterada na ARDS. <sup>(5)</sup> Assim sendo, a grande vantagem da terapia ECMO em comparação com a ventilação mecânica e as restantes terapias de resgate é o facto de não depender da ventilação pulmonar, oferecendo ao pulmão a capacidade de recuperar sem haver nenhuma preocupação quanto às trocas gasosas. Neste contexto, a terapia ECMO permite ultrapassar as principais complicações devidas às VILI por providenciar um suporte de vida acessório que permite regular melhor os valores estabelecidos na ventilação mecânica. Tal permite-nos, por exemplo, implementar um volume corrente, PEEP e pressão nas vias aéreas máxima mais baixos, facilitando a adaptação a uma ventilação protetora. Isto é particularmente relevante nos casos em que o doente consegue ser suportado por ventilação mecânica mas à custa de elevadas pressões inspiratórias das vias aéreas ou quando não consegue tolerar as medidas ventilatórias aplicadas pela hipercápnia e acidémia consequentes. <sup>(17)</sup> Por outro lado, a contribuição da ECMO para a oxigenação do sangue, associada à sua capacidade de reduzir a hipercápnia e acidose, poderá ainda diminuir a vasoconstrição pulmonar causada pela hipóxia e contribuir para a melhoria da hipertensão pulmonar, contribuindo de outra

forma para a recuperação. <sup>(5)</sup> Contudo, apesar dos pulmões lesados não contribuírem tanto quanto seria necessário para manter a oxigenação e trocas gasosas no contexto de ARDS, a terapia ECMO não deve ser mantida como alternativa completa à ventilação mecânica, sendo esta necessária porque o fluxo sanguíneo durante VV-ECMO geralmente não é suficiente para as necessidades do organismo e em estados hiperdinâmicos continua a haver uma porção significativa de fluxo sanguíneo que percorre o pulmão nativo antes de chegar ao pulmão artificial da máquina de ECMO. Além disso, o próprio pulmão deve ser mantido ventilado para se evitar o colapso total do mesmo. <sup>(29, 30)</sup> Apesar destes benefícios teóricos, subsiste a dúvida sobre o real impacto desta forma de suporte na mortalidade de doentes com ARDS.

## **Objetivos**

Esta revisão procura, em primeiro lugar, investigar as vantagens do suporte com ECMO em comparação com outras estratégias aplicadas na ARDS. Recorrendo aos estudos clínicos mais recentes sobre o tema, procurou-se investigar o impacto que a implementação da terapia ECMO tem nos doentes com ARDS, focando-se esta revisão apenas na população adulta. O principal *outcome* foi a mortalidade intra-hospitalar. Por outro lado, além de se averiguar o impacto a curto prazo, procurou-se ainda investigar qual o seu efeito a longo prazo (principalmente após 1 a 5 anos após a implementação do suporte ECMO), tanto na mortalidade como na função respiratória e qualidade de vida.

## **Métodos**

Para esta revisão foram pesquisados no motor de pesquisa do PubMed artigos associados aos termos “ECMO” e “ARDS”, aplicando-se filtros para selecionar artigos publicados após o ano 2000 (focando-nos apenas nos estudos realizados com tecnologia ECMO mais recente), realizados na população adulta e escritos em inglês. Desta pesquisa surgiram 319 artigos, tendo sido filtrados por título os que se focavam em ECMO apenas no contexto de ARDS, tendo-se selecionado 65 artigos. Destes foram escolhidos para a revisão os artigos que relatavam dados sobre a mortalidade e foram

ainda adicionados aos resultados outros artigos considerados relevantes presentes na bibliografia dos outros estudos analisados, tendo sido incluídos nesta revisão 7 artigos.

No sentido de complementar a revisão com dados acerca dos efeitos a longo prazo foram ainda pesquisados no PubMed artigos associados aos termos “ECMO” e “long term outcome”, filtrando-se novamente os artigos focados apenas na população adulta e escritos em inglês. Dos 101 artigos apresentados foram filtrados por título os que se focavam em ECMO e no contexto de insuficiência respiratória, sobrando 8 artigos. Destes foram ainda selecionados apenas os que apresentavam dados de efeitos a longo prazo entre 1 a 5 anos após a implementação da terapia ECMO, tendo sido finalmente selecionados 6 artigos.

## **Resultados – Revisão da Literatura**

### **Impacto do suporte com ECMO na mortalidade a curto prazo**

Apesar de não haver dúvidas que a terapia ECMO consegue aumentar a oxigenação, ainda não existe certeza se esta tem, de facto, um impacto positivo na mortalidade ou nas consequências a longo prazo nos doentes com ARDS. Alguns estudos relatam a mortalidade apenas no contexto de ARDS sem referência à implementação de ECMO, nomeadamente o estudo LUNG SAFE, que relata uma taxa de mortalidade de 34.9% (para ARDS ligeira, de acordo com a definição de Berlim), 40.3% (para ARDS moderada) e 46.1% (para ARDS grave, sendo este o valor de comparação mais relevante no contexto desta revisão, pois é maioritariamente nestes casos que se recorre à terapia ECMO), e que nos servem como ponto de comparação para os estudos relacionados com a terapia ECMO e para identificarmos um possível benefício a nível da mortalidade. <sup>(31)</sup>

As primeiras indicações que sugeriram que poderia ter um efeito positivo na mortalidade surgiram após a pandemia de Influenza A H1N1 em 2009, tendo ressurgido nessa altura um marcado interesse na terapia ECMO. Diversos países relataram os seus resultados após a sua implementação durante a pandemia, sendo que um dos primeiros estudos realizados foi na Austrália e Nova Zelândia. Esse estudo observacional demonstrou uma taxa de sobrevivência na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) de

Estudo	Tipo de estudo	n	Parâmetros avaliados	Resultados	Critérios de inclusão e exclusão
<b>CESAR</b>	International randomized trial	180 (90 com ECMO, 90 sem ECMO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade ou disfunção severa a 6 meses após referência para um centro especializado com ECMO ou apenas VM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR de 0.69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluídos se idade entre 18–65 anos, falência respiratória grave (score de Murray &gt;3 ou pH arterial &lt;7.20) mas potencialmente reversível</li> <li>• Excluídos se pressão inspiratória &gt;30 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> &gt;0.8, VM &gt;7 dias, hemorragia intracraniana ou outras CI para anticoagulação ou CI para continuação do tratamento</li> </ul>
<b>EOLIA</b>	International randomized trial	249 (124 com ECMO, 125 sem ECMO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade a 60 dias com o início precoce de ECMO ou apenas VM</li> <li>• Falência terapêutica (morte com ECMO ou morte ou transferência para ECMO no grupo com VM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR de 0.76 (<i>p-value</i> de 0.09)</li> <li>• RR de 0.62 (<i>p-value</i> &lt;0.001)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluídos se entubados com VM &lt;7 dias e cumprindo critérios de gravidade de doença (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;50 mmHg por &gt;3h, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;80 mmHg por &gt;6h ou pH arterial &lt;7.25 com PaCO<sub>2</sub> ≥60 mmHg por &gt;6h, com frequência respiratória a 35 cpm e pressão <i>plateau</i> ≤32 cm H<sub>2</sub>O, apesar de VM otimizada</li> </ul>
<b>Moronke et al</b>	Cohort study	59 pares ( <i>individual matching</i> ) 75 pares ( <i>propensity score matching</i> ) 75 pares ( <i>GenMatch matching</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade hospitalar (segundo <i>individual, propensity score</i> ou <i>GenMatch matching</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 0.45 (<i>individual matching</i>)</li> <li>• RR 0.51 (<i>propensity score matching</i>)</li> <li>• RR 0.47 (<i>GenMatch matching</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos com insuficiência respiratória por doença com Influenza A (H1N1) confirmada ou suspeita (dados do estudo SwiFT)</li> <li>• ECMO segundo critérios do estudo CESAR</li> </ul>
<b>Pham et al</b>	Cohort study	52 pares ( <i>propensity score matching</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade hospitalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odds ratio de 1.48 (<i>p-value</i> de 0.32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos com Influenza A (H1N1), ARDS grave (com um <i>modified Lung Injury Score</i> &gt;3 ou pH arterial &lt;7.21, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;100 mm Hg ou SaO<sub>2</sub> &lt;90%) e tratados com ECMO</li> </ul>
<b>ANZ ECMO</b>	Retrospective observational	194 (61 com	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade na UCI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior mortalidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos confirmados ou suspeitos de</li> </ul>

	study	ECMO, 133 sem ECMO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração de ventilação e ECMO, estadia na UCI e hospital</li> </ul>	(23% vs 9%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior duração de VM (média 18 vs 8 dias) e estadia na UCI (média 22 vs 12 dias)</li> </ul>	doença por Influenza A (H1N1) segundo sintomas e critérios de PAC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excluídos casos de ECMO no contexto de falência cardíaca primária, após cirurgia ou transplante cardíaco/pulmonar</li> </ul>
<b>Patroniti <i>et al</i> (ECMOnet)</b>	Retrospective observational study	153	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevivência até alta hospitalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 68%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspeita de infecção Influenza A (H1N1) com VM</li> <li>• Incluído em ECMO se <math>OI &gt; 30</math>, <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 70</math> e <math>PEEP \geq 15</math> cmH<sub>2</sub>O ou <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 100</math> e <math>PEEP \geq 10</math> cmH<sub>2</sub>O (se ainda não transferido), pH arterial <math>&lt; 7.25</math> por <math>&gt; 2h</math>, instabilidade hemodinâmica</li> <li>• Excluído de ECMO se CI <i>major</i> para anticoagulação, déficit prévio grave, pobre prognóstico por doença prévia, VM <math>&gt; 7</math> dias</li> </ul>
<b>Kutleša <i>et al</i></b>	Retrospective observational study	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade hospitalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 35%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critérios para ECMO segundo guidelines ELSO (<math>pO_2/FiO_2 &lt; 80</math>, score de Murray de 3-4 e/ou hipercâpnia refratária com <math>pH &lt; 7.2</math>)</li> </ul>

Tabela 1 – Estudos que avaliam a mortalidade da terapia ECMO na ARDS; ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation; VM – ventilação mecânica; CI – contra-indicação; RR – risco relativo; OI – oxygenation index; PAC – pneumonia adquirida na comunidade; SwiFT - Swine Flu Triage study

71% nos doentes com ARDS por infecção com H1N1 e uma taxa de mortalidade na UCI de 21%.<sup>(32)</sup> Salienta-se que esta coorte, que comparou doentes tratados com ECMO e os tratados apenas com ventilação mecânica, demonstrou uma diferença na mortalidade na ICU estatisticamente significativa (23% em comparação com 9%, respetivamente). Outro estudo realizado mais tarde no Reino Unido comparou diretamente doentes com

ARDS por infecção com H1N1 transferidos para centros especializados em ECMO e submetidos a uma ventilação protetora com doentes não transferidos e tratados apenas com ventilação mecânica. <sup>(33)</sup> Doentes de ambos os grupos foram emparelhados e comparados com outros em condições semelhantes [de acordo com o número de dias com ventilação mecânica, grau de hipoxémia,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , disfunção de órgão, gravidez, idade e índice de massa corporal (IMC)]. Os diversos tipos de comparações realizados demonstraram uma diferença óbvia entre a baixa mortalidade no grupo que recebeu ECMO e o que apenas manteve a ventilação mecânica (com valores calculados de 23.7% vs 52.5%, 24.0% vs 46.7% e 24.0% vs 50.7%, respetivamente, para os vários tipos de algoritmos de comparação utilizados). Porém, o estudo apresenta as suas limitações, pois não se conseguiu garantir a implementação de uma ventilação protetora no grupo não-ECMO, este grupo poderia eventualmente incluir doentes em estados mais graves e em que se considerou ser fútil transferir para o centro de ECMO e não nos permite distinguir se a diferença na mortalidade se deve apenas à implementação da terapia ECMO ou se deve em parte à transferência para um centro especializado, com protocolos, equipamento e grau de experiência da equipa médica diferentes. <sup>(34, 35)</sup> Em França foi realizado um estudo com uma metodologia semelhante, comparando 52 pares de doentes tratados ou não com ECMO que não evidenciou uma diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos (com uma mortalidade na ICU de 50% e 40%, respetivamente). <sup>(36)</sup> Porém, só se conseguiu estudar cerca de metade dos casos com ECMO, sendo que os que não foram incluídos na comparação eram mais jovens, tinham uma razão de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor, maiores pressões máximas das vias aéreas e, inclusive, uma menor mortalidade na ICU (de 22%). Um estudo realizado em Itália com os registos da ECMOnet demonstrou uma taxa de sobrevivência até à alta hospitalar de 68.3%, subindo para 77% nos casos em que a terapia ECMO foi implementada no espaço de 7 dias após iniciar a ventilação mecânica (sendo que os sobreviventes tiveram menos dias de ventilação mecânica antes de iniciar ECMO) e outro na Croácia com apenas 17 doentes demonstrou uma mortalidade hospitalar de 35%. <sup>(37, 38)</sup> Apesar dos esforços, estes estudos não controlados e não randomizados e a heterogeneidade entre os resultados não nos consegue fornecer informação concreta sobre os benefícios da terapia ECMO na mortalidade.

Nesta mesma altura surge finalmente o estudo randomizado CESAR, que procurou fundamentar a vantagem na mortalidade que se verificou nestes estudos ao



avaliar a mortalidade ou disfunção grave em 6 meses após a implementação de ECMO, em comparação com um grupo apenas a realizar ventilação mecânica. <sup>(25)</sup> Foi colhida informação de 180 doentes distribuídos de forma randomizada para referenciação para um centro especializado em ECMO ou para manter apenas ventilação mecânica, tendo-se verificado uma diminuição significativa no objetivo primário do estudo no grupo com ECMO (37% vs 53% no grupo de controlo). Contudo, temos novamente diversas condições que influenciam a leitura dos resultados, nomeadamente o facto de apenas 68 dos 90 doentes referenciados para ECMO (75%) terem efetivamente realizado esta terapia (os restantes foram avaliados dentro do mesmo grupo mas apenas mantiveram a ventilação mecânica) e de não ter sido imposto um protocolo para a ventilação, pelo que, apesar de aconselhado, não se conseguiu garantir que tenha sido implementada uma ventilação protetora em todos os casos avaliados. Isto só nos permite concluir, à semelhança do que foi referido nos estudos anteriormente citados, que a referenciação para um centro especializado e com experiência no controlo de casos de ARDS mais graves traz um óbvio benefício em termos de mortalidade.

Mais recentemente foram publicados os resultados de outro estudo randomizado, o estudo EOLIA, que procurou avaliar a mortalidade a 60 dias com o início precoce de ECMO em casos de ARDS severa. <sup>(39)</sup> Foram distribuídos aleatoriamente doentes com ARDS severa (com  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  abaixo de 50 mmHg por mais de 3 horas,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  abaixo de 80 mmHg por mais de 6 horas ou um pH arterial abaixo de 7,25 com  $\text{paCO}_2$  superior ou igual a 60 mmHg por mais de 6 horas) por dois grupos. Num iniciou-se imediatamente terapia com VV-ECMO e no outro manteve-se a terapia convencional, mas com a possibilidade de ser transferido para o grupo de ECMO se surgisse hipoxémia refratária (com  $\text{SatO}_2$  abaixo de 80% por mais de 6 horas, apesar da implementação de terapia otimizada). A mortalidade avaliada a 60 dias não foi significativamente menor com a utilização imediata de ECMO (35% no grupo ECMO vs 46% no grupo de controlo), em vez de se iniciar terapia convencional com ventilação mecânica, mas o facto de ter havido uma taxa de 28% de transferência de doentes do grupo de controlo para a terapia ECMO pode ter diluído o efeito benéfico da terapia ECMO (tendo-se registado, inclusive, a morte de 57% dos mesmos em comparação com 41% nos restantes elementos do grupo de controlo). Como objetivo secundário do estudo foi avaliada ainda a falência terapêutica (considerada como a morte até aos 60 dias no grupo com ECMO e morte até aos 60 dias ou transferência para ECMO no

grupo de controlo), sendo que o risco relativo entre o grupo de ECMO e o de controlo foi de 0.62, favorecendo a terapia ECMO. Contudo, estes resultados podem ser explicados pelas transferências do grupo de controlo para o de ECMO (o que foi contabilizado como falência terapêutica no grupo de controlo).

### **Impacto do suporte com ECMO a longo prazo**

Numa segunda análise foi investigado o impacto do suporte com ECMO na mortalidade e morbilidade a longo prazo, definida como superior a 6 meses nos sobreviventes de episódios de ARDS. Enquanto que estudos como o CESAR não demonstraram haver um efeito negativo nem uma diferença significativa na mortalidade a 6 meses após a alta hospitalar, existem poucos estudos a relatar os efeitos pelo menos 1 ano após o episódio de ARDS tratado com ECMO. <sup>(25)</sup> Num estudo realizado por Enger *et al* foi avaliada a mortalidade a longo prazo (que inclui a mortalidade intra-hospitalar, já posteriormente discutido, e morte registada até 5 anos após o evento) em sobreviventes de ARDS tratados com ECMO, comparada ainda com a mortalidade esperada na população alemã. <sup>(40)</sup> Apesar de não se ter comparado com outros doentes sem suporte ECMO dentro do mesmo estudo, os dados obtidos demonstraram taxas de sobrevivência comparáveis às obtidas em UCI noutros contextos (com sobrevivência de 99%, 95%, 86% e 76% a 1 mês, 3 meses, 1 ano e 5 anos após terapia ECMO, respetivamente). Isso demonstra que, a longo prazo, os doentes submetidos a ECMO aparentam ter um prognóstico comparável à de outros doentes tratados em UCI, apesar de, como seria de esperar, a taxa de mortalidade ser muito superior à da população geral. Foram ainda investigados os fatores de prognóstico associados à mortalidade nestes doentes, estando a maioria relacionada com uma morte precoce intra-hospitalar, enquanto que apenas a idade avançada, estado de imunossupressão e valores baixos de *Glasgow Outcome Scale* (uma escala de avaliação da capacidade funcional) apresentaram uma relação com a mortalidade tardia em sobreviventes.

Outras possíveis consequências a investigar nestes sobreviventes são as sequelas pulmonares que poderão persistir por vários anos. Nesse sentido, no estudo de Lindén *et al* avaliou-se a morfologia e função pulmonares a longo prazo em sobreviventes de ARDS grave tratados com suporte ECMO. <sup>(41)</sup> As alterações presentes na TC torácica eram compatíveis com fibrose intersticial (com padrão reticular e distorção parênquima-

Estudo	Tipo de estudo	n	Tempo decorrido desde ECMO	População estudada	Parâmetros avaliados
Tone Bull Enger <i>et al</i>	Single-center prospective cohort study	553	1 mês 3 meses 1 ano 5 anos	Sobreviventes de ARDS submetidos a ECMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade a longo prazo</li> <li>• Capacidade funcional (GOS, ECOG, UKR pre-ECMO score)</li> </ul>
V. B. Lindén <i>et al</i>	Prospective observational study	21	2 anos	Sobreviventes de ARDS submetidos a ECMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfologia pulmonar (TC torácica de alta resolução) e função pulmonar (espirometria, cintigrafia pulmonar)</li> <li>• QoL (SGRQ)</li> </ul>
Zhi-Yong Wang <i>et al</i>	Prospective Observational Study	72 (24 com ECMO, 48 sem ECMO)	1 ano	Sobreviventes de ARDS submetidos a ECMO ou apenas VM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidade da doença durante internamento</li> <li>• Morfologia pulmonar (TC torácica) e função pulmonar (distância a andar em 6 minutos, espirometria, gasimetria)</li> <li>• HRQoL (SF-36, EuroQoL-5D)</li> </ul>
Giacomo Grasselli <i>et al</i>	Prospective observational study	84 (34 com ECMO, 50 sem ECMO)	1 ano	Sobreviventes de ARDS submetidos a ECMO ou apenas VM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidade da doença durante internamento</li> <li>• Morfologia pulmonar (TC torácica) e função pulmonar (distância a andar em 6 minutos, espirometria, gasimetria)</li> <li>• HRQoL (SF-36, SGRQ, Impact of Event Scale-Revised Score)</li> </ul>
Michael D. McDonald <i>et al</i>	Prospective observational study	42	1 ano	Sobreviventes de falência respiratória aguda submetidos a ECMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidade funcional (Katz ADL, Lawton IADL) e psicológica (HADS, PTGI)</li> </ul>
Alessandro Galazzi <i>et al</i>	Retrospective observational study	17	1,5 anos	Sobreviventes de ARDS submetidos a ECMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL (EuroQol-5D)</li> </ul>

Tabela 2 – Estudos que avaliam os efeitos a longo prazo da terapia ECMO na ARDS; ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation; VM – ventilação mecânica; HRQoL – health-related quality of life; QoL - quality of life; SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire; Katz ADL - Katz Index of Independence of Activities of Daily Living; Lawton IADL - Lawton Instrumental Activities of Daily Living; HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale; PTGI - Post-Traumatic Growth Inventory; EuroQol-5D - EuroQol-5 Dimension questionnaire; GOS - Glasgow Outcome Scale; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; UKR pre-ECMO score - University Hospital Regensburg pre-ECMO score

tosa em 76%, mas não associados a VILI, o que pode ser outro argumento a favor da vantagem do suporte ECMO para reduzir os danos associados à ventilação mecânica). Contudo, determinou-se que estes apresentavam ainda uma boa recuperação da função pulmonar (dentro dos valores mínimos normais, estando a maioria das alterações também habitualmente presentes em doentes com ARDS não tratada com ECMO, como a redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono). Nos estudos de Wang *et al* e Grasselli *et al* foram avaliadas as mesmas componentes (morfologia pulmonar e função pulmonar), obtendo-se resultados semelhantes. <sup>(42, 43)</sup> No primeiro estudo demonstrou-se que nos sobreviventes com ARDS submetidos a ECMO, em comparação com os tratados apenas com ventilação mecânica, apesar de iniciarem este suporte em condições clínicas mais graves (com scores APACHE II, *Lung Injury Score* e SOFA mais elevados, maior número de falência orgânica e menor razão de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), a 1 ano após a alta hospitalar apresentavam novamente uma função pulmonar e alterações morfológicas pulmonares comparáveis às dos tratados de forma convencional. O estudo de Grasselli *et al* apresenta uma metodologia e resultados semelhantes, com maior hipoxemia e fração de *shunt* intrapulmonar com necessidade de valores de PEEP mais elevados e menor *compliance* pulmonar no grupo tratado com ECMO, mas com uma taxa de sobrevivência até à alta hospitalar de 69% (sem diferença estatisticamente significativa em relação aos não tratados com ECMO), sobrevivência a 1 ano semelhante (de 66% no grupo ECMO e 59% no grupo com ventilação mecânica) e função e morfologia pulmonares quase normais.

Finalmente, foram investigados estudos que avaliaram o impacto a nível funcional e mental nos sobreviventes a longo prazo. No estudo já referido posteriormente de Enger *et al* avaliou-se ainda a capacidade funcional dos doentes através do *Glasgow Outcome Scale* (GOS) e ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Performance Score*), tendo-se evidenciado uma boa recuperação (grau 5 da escala GOS) em 82,7% dos doentes e recuperação completa das capacidades funcionais (grau 0 no ECOG) em 69%, respetivamente. <sup>(40)</sup> Lindén *et al* avaliou também a qualidade de vida e o impacto que alterações a nível respiratório poderão ter na mesma [daí se ter recorrido ao SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) para se avaliar essa componente], sendo que estes apresentavam uma reduzida *health-related quality of life* (HRQoL), apresentando, contudo, menos sintomas respiratórios que nos doentes tratados de forma convencional. <sup>(41)</sup> No estudo de McDonald *et al* demonstrou-se que a grande maioria

dos sobreviventes apresentava um alto grau de independência e baixa disfunção (com 62% dos doentes sem défices em atividades da vida diária), mas demonstrou ainda que um maior tempo de suporte ECMO estava associado a maior disfunção a longo prazo, o que, por sua vez, estava associado a maiores taxas de depressão e ansiedade (presentes em 26% e 49%, respetivamente).<sup>(44)</sup> Wang *et al* estudou a *Quality of Life* (QoL), que não foi estatisticamente diferente entre os tratados ou não com ECMO (mas sendo sempre inferiores à população geral).<sup>(42)</sup> Grasselli *et al* demonstrou haver uma HRQoL mais baixa no grupo tratado de forma convencional (com maiores diferenças na componente emocional, social e psicológica) e maiores taxas de Perturbação de Stress Pós-Traumático.<sup>(43)</sup> Alessandro Galazzi *et al* focou-se apenas na QoL em sobreviventes de ARDS tratada com ECMO [avaliada pelo *EuroQol-5 Dimension questionnaire* (EuroQol-5D)], obtendo-se um valor médio de 75 [sendo as principais alterações a nível da dor (59% classificaram-na como moderada), menor mobilidade (em 47% dos doentes) e ansiedade (em 47% classificada como moderada)], enquanto que mais de metade (53%) regressou à sua vida normal anterior e 71% regressou ao trabalho, demonstrando-se uma boa recuperação física e social.<sup>(45)</sup>

## Discussão

As investigações realizadas até à data apresentam, na sua maioria, resultados que demonstram algum benefício na mortalidade com a implementação do suporte com ECMO mas que ainda não nos permitem estabelecer critérios claros que nos apontem para quando se deve iniciar esta terapia ou sobre o seu impacto a longo prazo. Por esse motivo a terapia ECMO ainda é usada principalmente como terapia de resgate quando a otimização da ventilação mecânica e a implementação das restantes terapias complementares não conseguem garantir a oxigenação, surgindo hipoxémia ou hipercápnia refratárias.<sup>(20)</sup> As guidelines da ESLO referem que se pode considerar iniciar esta terapia quando  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  com  $\text{FiO}_2 > 90\%$  ou um score de Murray de 2-3 e como estando indicada se  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  com  $\text{FiO}_2 > 90\%$  ou um score de Murray de 3-4, apesar de terapia otimizada por 6 horas ou menos, o que corresponderia a ARDS moderada a grave, segundo a definição de Berlim.<sup>(1, 28)</sup> Outras indicações são ainda referidas por Brodie *et al*, incluindo os casos de hipoxémia severa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  abaixo de 80 apesar de PEEP acima de 15-20 cmH<sub>2</sub>O presente durante pelo menos 6

horas) e hipercápnia não compensada e acompanhada de acidémia ( $\text{pH} < 7,15$ ) ou a presença de pressões das vias aéreas máximas demasiado elevadas (acima de 35-45  $\text{cmH}_2\text{O}$ ), apesar de terapia com ventilação mecânica otimizada. <sup>(27)</sup> Sabe-se ainda que os doentes que beneficiam menos com a terapia ECMO são os que, novamente de acordo com as guidelines ESLO (e de acordo com alguns dos estudos previamente citados), estiveram submetidos a ventilação mecânica com altos valores de  $\text{FiO}_2$  e pressão máxima das vias aéreas por 7 dias ou mais, casos de imunossupressão significativa (com contagem de neutrófilos  $< 400/\text{mm}^3$ ), hemorragia recente do sistema nervoso central ou em expansão, comorbilidades irreversíveis (como lesão grave do sistema nervoso central ou malignidade terminal, isto é, situações que comprometam a sobrevivência ou qualidade de vida após a terapia ECMO) e idade (com maiores riscos com o avançar da idade, sem *cut-off* definido). <sup>(28)</sup> No geral, as principais contraindicações estão relacionadas com a impossibilidade de se recorrer a anticoagulação (que é necessária para evitar trombose do sangue dentro do mecanismo) e os casos de futilidade, para os quais não há benefício em se iniciar esta terapia mais invasiva. Em termos de ventilação mecânica, no geral recomenda-se a aplicação de valores semelhantes aos presentes no estudo EOLIA (de acordo com os recomendados num esquema de ventilação protetora), que definiu uma pressão máxima das vias aéreas abaixo de 24  $\text{cmH}_2\text{O}$ , um PEEP superior a 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ , um  $\text{FiO}_2$  entre 0,3 e 0,5 e uma frequência respiratória de 10 a 30 cpm, ou então semelhantes aos implementados no estudo CESAR no grupo submetido a terapia ECMO (com uma ventilação controlada pela pressão com pressão inspiratória máxima de 20 a 25 cm de água, frequência respiratória de cerca de 10 cpm, PEEP de 10 a 15 cm de água e um  $\text{FiO}_2$  de 0,3). <sup>(25, 39)</sup> Foi nestas condições, consideradas, de acordo com a literatura atual, como sendo as que oferecem uma melhor probabilidade de sucesso com o suporte ECMO, que se realizou a maioria dos estudos analisados, sendo que estes sugerem haver um benefício em termos de mortalidade, mesmo nos estudos que não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa (com taxas de mortalidade abaixo dos 46.1% relatados pelo estudo LUNG SAFE em casos de ARDS grave). <sup>(31)</sup>

Outra componente do suporte ECMO que foi analisado foram os efeitos a longo prazo após a sua implementação. No geral observou-se que a maioria dos estudos sugerem que a terapia ECMO foi aplicada em doentes com doença mais grave, apresentando uma  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  mais baixa e score SOFA e outros mais alterados.

Contudo, estes mesmos doentes não apresentaram sequelas significativas a longo prazo, com taxas de mortalidade até 5 anos semelhantes ao esperado em doente tratados em UCI, com função e morfologias pulmonares quase normais (sendo que as alterações presentes são, novamente, semelhantes às vistas em contexto de internamento em UCI) e com boa recuperação das condições físicas e mentais (na maioria dos casos apresentaram-se até melhores do que nos doentes não tratados com ECMO).

No geral, os resultados apresentados sugerem haver benefícios na implementação de ECMO em vez da terapia convencional no contexto de ARDS, ainda mais com as baixas taxas de complicações registadas, apesar de não nos permitirem ainda concluir de forma definitiva que o uso de rotina de ECMO seja superior à sua implementação como terapia de resgate.

## **Conclusão**

Apesar das vantagens teóricas da terapia ECMO, até à data não há estudos que nos deem resultados definitivos sobre o impacto desta na mortalidade. Pode ser inferido que esta terapia pode ser benéfica em situações refratárias como terapia de recurso e que existem vantagens em termos de mortalidade na organização e implementação de centros especializados na administração de ECMO (sendo que o estudo CESAR é o que demonstra isso de forma mais óbvia, mas os restantes chegam a conclusões semelhantes). Contudo, apesar dos estudos randomizados atualmente existentes levantarem algumas questões na interpretação dos seus resultados, estes e os restantes estudos apontam para uma aparente melhoria da taxa de mortalidade com a implementação de suporte ECMO no contexto de ARDS, em particular nos casos mais graves. Além disso, parece haver um impacto positivo a longo prazo em termos de mortalidade, qualidade de vida, capacidade funcional e mental e recuperação da capacidade pulmonar que é no mínimo comparável aos resultados analisados em doentes não tratados com ECMO, mesmo tendo em consideração que esta foi aplicada maioritariamente em casos mais graves de ARDS. Tendo tudo isto em conta, a presente revisão sugere que recorrer à terapia ECMO em casos graves de ARDS se pode acompanhar de uma menor mortalidade a curto prazo (hospitalar e na UCI), sem maior morbilidade e sequelas significativas a longo prazo, mas mantém-se a necessidade de serem efetuados mais estudos que nos permitam definir os limites desta terapia ou como é que se podem otimizar os resultados.

## Bibliografia

1. ARDS Definition Task Force., Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20; 307(23):2526-33.
2. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, et al. (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct; 38(10):1573-82
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *AmJ Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 pt 1):818-824.
4. Thomas Bein, Salvatore Grasso, Onnen Moerer, Michael Quintel, Claude Guerin, Maria Deja, Anita Brondani, and Sangeeta Mehta (2016) The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 699–711.
5. Combes A., Pesenti A., Ranieri VM. (2017) Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1161-1170
6. Luciano Gattinoni, Antonio Pesenti (2005) The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* (2005) 31:776–784
7. Gattinoni L., Tonetti T., Cressoni M., Cadringer P., Herrmann P., Moerer O., Protti A., Gotti M., Chiurazzi C., Carlesso E., Chiumello D., Quintel M. (2016) Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1567-1575
8. Del Sorbo L., Cypel M., Fan E. (2014) Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):154-64
9. Crapo JD et al. (1986) Morphologic changes in pulmonary oxygen toxicity. *Annu Rev Physiol* 1986;48:721–31.
10. Fisher AB et al. (1980) Oxygen therapy. Side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(5 Pt 2):61–9
11. Petrucci N., De Feo C. (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD003844
12. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347-54.
13. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8.



14. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1253-1263
15. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327–36
16. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-73
17. Francesco Alessandri, Francesco Pugliese, and V. Marco Ranieri ( ) The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Respir Care*. 2018 Jan;63(1):92-101
18. Rebecca M. Baron and Bruce D. Levya (2016) Recent advances in understanding and treating ARDS. *F1000Res*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-725.
19. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, De Backer D, Fan E, Ferguson N, Fortenberry J, Fraser J, Gattinoni L, Lynch W, MacLaren G, Mercat A, Mueller T, Ogino M, Peek G, Pellegrino V, Pesenti A, Ranieri M, Slutsky A, Vuylsteke A; International ECMO Network (ECMONet) (2014) Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Sep 1;190(5):488-96
20. Zhongheng Zhang, Wan-Jie Gu, Kun Chen, and Hongying Ni (2017) Mechanical Ventilation during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Acute Severe Respiratory Failure. *Can Respir J*. 2017;2017:1783857
21. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68
22. Duncan Young, Sarah E. Lamb, , Sanjoy Shah, Iain MacKenzie, William Tunnicliffe, Ranjit Lall, Kathy Rowan and Brian H. Cuthbertson (2013) High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:806-813
23. Niall D. Ferguson, Deborah J. Cook, Gordon H. Guyatt, Sangeeta Mehta, Lori Hand, Peggy Austin, Qi Zhou, Andrea Matte, Stephen D. Walter, Francois Lamontagne, John T. Granton, Yaseen M. Arabi (2013) High-Frequency

- Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med* 2013; 368:795-805
24. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascón GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef MDGPL, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR (2017) Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335-1345
  25. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63
  26. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) - General Guidelines for all ECLS Cases, Version 1.4, Agosto 2017
  27. Daniel Brodie, Matthew Bacchetta (2011) Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1905-14
  28. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) - Guidelines for Adult Respiratory Failure, Version 1.4, Agosto 2017
  29. Del Sorbo L, Goffi A, Goligher E, Fan E, Slutsky AS (2015) Setting mechanical ventilation in ARDS patients during VV-ECMO: where are we?. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Dec;81(12):1369-76
  30. Iqbal Ratnani, Divina Tuazon, Asma Zainab, Faisal Uddin (2018) The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2018 Apr-Jun; 14(2): 110–119
  31. Giacomo Bellani, MD, PhD<sup>1,2</sup>; John G. Laffey, MD, MA<sup>3,4</sup>; Tàì Pham, MD<sup>5,6,7</sup>; et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries, *JAMA*. 2016;315(8):788-800
  32. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1888-95.
  33. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659-68.
  34. Morris AH, Hirshberg E, Miller RR 3rd, Statler KD, Hite RD (2010) Counterpoint: efficacy of extracorporeal membrane oxygenation in 2009 influenza A(H1N1): sufficient evidence? *Chest* 138:778–781

35. Park PK, Dalton HJ, Bartlett RH. (2010) Point: efficacy of extracorporeal membrane oxygenation in 2009 influenza A(H1N1): sufficient evidence? *Chest*. 2010; 138(4):776-778.
36. Pham T, Combes A, Rozé H, et al. (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:276-85.
37. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, Iotti GA, Arcadipane A, Panarello G, Ranieri VM, Terragni P, Antonelli M, Gattinoni L, Oleari F, Pesenti A. (2011) The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011 Sep;37(9):1447-57
38. Marko Kutleša, Anda Novokmet, Renata Josipović Mraović, Boris Filar, Petar Mardešić, Bruno Baršić (2014) Extracorporeal membrane oxygenation treatment for H1N1-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): results of the Croatian Referral Center for Respiratory ECMO. *The International Journal of Artificial Organs* 2014 Oct;37(10): 748-752
39. A. Combes, D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoué, C. Guervilly, D. Da Silva, L. Zafrani, P. Tirot, B. Veber, E. Maury, B. Levy, Y. Cohen, C. Richard, P. Kalfon, L. Bouadma, H. Mehdaoui, G. Beduneau, G. Lebreton, L. Brochard, N.D. Ferguson, E. Fan, A.S. Slutsky, D. Brodie, and A. Mercat, for the EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med* 2018;378:1965-75.
40. Enger TB, Philipp A, Lubnow M, Fischer M, Camboni D, Lunz D, Bein T, Müller T. (2017) Long-Term Survival in Adult Patients With Severe Acute Lung Failure Receiving Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2017 Oct;45(10):1718-1725.
41. Linden V.B., Lidegran M.K., Frisen G., et al. (2009) ECMO in ARDS: A long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:489–95.
42. Wang ZY, Li T, Wang CT, Xu L, Gao XJ. (2017) Assessment of 1-year Outcomes in Survivors of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation or Mechanical Ventilation: A Prospective Observational Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017 May 20;130(10):1161-1168.
43. Giacomo Grasselli, M.D., Vittorio Scaravilli, M.D., Daniela Tubiolo, M.D., Riccarda Russo, M.D., Francesco Crimella, M.D., Francesca Bichi, M.D., Letizia Corinna Morlacchi, M.D., Eleonora Scotti, M.D. (2019) Quality of Life and Lung Function in Survivors of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome, *Anesthesiology* 2019; 130:572–80
44. McDonald MD, Sandsmark DK, Palakshappa JA, Mikkelsen ME, Anderson BJ, Gutsche JT (2018) Long-Term Outcomes After Extracorporeal Life Support for Acute Respiratory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Jan;33(1):72-79.

45. Galazzi A, Brambilla A, Grasselli G, Pesenti A, Fumagalli R, Lucchini A. (2018) *Quality of Life of Adult Survivors After Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO): A Quantitative Study*. *Dimens Crit Care Nurs*. 2018 Jan/Feb;37(1):12-17.